

Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica Sistemática

Mestrado Integrado em Medicina

## **INDUÇÃO DA PUBERDADE NO SÍNDROME DE TURNER**

Inês Ferreira de Almeida Cascais

**Orientadora**

Doutora Teresa Maria da Silva Borges Gonçalves Ferreira

PORTO, 2017

Inês Ferreira de Almeida Cascais Nº aluno: 201104904  
Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano Profissionalizante  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Universidade do Porto  
Endereço eletrónico: cascais.ines@gmail.com

## INDUÇÃO DA PUBERDADE NO SÍNDROME DE TURNER

### REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

#### **Orientadora:**

Dr.<sup>a</sup> Teresa Maria da Silva Borges Gonçalves Ferreira

Grau académico: Licenciatura em Medicina, especialista em Pediatria.

Categoria: Assistente Graduada de Pediatria no Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar do Porto. Professora Associada do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo, n.228, 4050-313 Porto.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus avós, pelo carinho e amor, até o que sem presença sinto e me molda.

Aos meus pais e irmãos, por serem o meu porto seguro e me guiarem.

Aos meus amigos, pelo testemunho e amizade destes seis anos partilhados.

À Dr<sup>a</sup> Teresa Borges, por todo o apoio, incentivo, colaboração, disponibilidade e experiência que generosamente aceitou partilhar comigo.

A Ti, por caminhares sempre comigo.

## LISTA DE ABREVIATURAS

- A:** Androstenediona.
- ALT:** Alanine aminotransferase, alanina aminotransferase/transaminase.
- AMH:** Anti-Müllerian hormone, hormona Anti-Mülleriana.
- AST:** Aspartate aminotransferase, aspartato aminotransferase/transaminase.
- BUN:** Blood urea nitrogen, nitrogénio ureico no sangue.
- DEXA:** Absorciometria por duplo feixe de raio X.
- DHEA:** Desidroepiandrosterona.
- DHEAS:** Desidroepiandrosterona sulfatada.
- E<sub>1</sub>:** Estrona.
- E<sub>2</sub>:** Estradiol.
- E<sub>3</sub>:** Estriol.
- ECG:** Eletrocardiograma.
- EE:** Etinilestradiol.
- FOP:** Falência ovárica prematura.
- FSH:** Follicle-stimulating hormone, hormona folículo-estimulante.
- GGT:** Gama glutamil transpeptidase.
- HC:** Hormona de crescimento.
- hCG:** Human chorionic gonadotropin, gonadotrofina coriônica humana.
- HDL:** High-density lipoprotein, lipoproteína de alta densidade.
- IgA:** Imunoglobulina A.
- IGF-1:** Insulin-like growth factor 1, Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1.
- LDL:** Low-density lipoprotein, lipoproteína de baixa densidade.
- LH:** Luteinizing hormone, hormona luteinizante.
- PAI-1:** Inibidor do ativador de plasminogénio tipo 1.
- ST:** Síndrome de Turner.
- T4:** Tiroxina/tetraiodotironina.
- TEV:** Tromboembolismo venoso.
- THS:** Terapia hormonal de substituição.
- TSH:** Thyroid-Stimulating Hormone, hormona estimulante da tiróide.
- tTG:** Tissue Transglutaminase, transglutaminase tecidual.
- TVP:** Trombose venosa profunda.

## RESUMO

**Introdução:** O síndrome de Turner é uma monossomia total ou parcial de um dos cromossomas X. Como afecta vários sistemas tem áreas de maior preocupação, estando entre elas a disgenesia gonadal. O hipoestrogenismo secundário a esta condição é o motivo pelo qual é necessária terapêutica hormonal para iniciar a puberdade e completar o crescimento/desenvolvimento.

**Objetivos:** Pretende-se na presente revisão bibliográfica levantar as evidências científicas mais recentes relativamente à indução da puberdade no síndrome de Turner, discutindo o regime, a dose e meio de administração ideais, o uso de estrogénios em ultra baixa dose, a associação de progestativos e os benefícios, riscos e contra-indicações ao uso desta terapêutica.

**Desenvolvimento:** A terapêutica com estrogénio deve ser iniciada entre os 12 e os 15 anos de idade, tendo sido demonstrado que é possível induzir a puberdade com estradiol em baixa dose pelos 12 anos de idade sem comprometer o efeito da hormona de crescimento na estatura final, em particular com o uso de estrogénios transdérmicos. Os estrogénios transdérmicos, por estarem associados a níveis mais fisiológicos de estrogénio e pelos seus múltiplos benefícios quando comparados com os estrogénios orais, constituem o tratamento de eleição, se tolerado pela paciente. Os progestativos devem ser associados aos estrogénios e de forma cíclica, quando ocorre hemorragia uterina ou após 24 meses de terapêutica com estrogénios.

**Conclusão:** O síndrome de Turner, como doença sistémica, deve ser acompanhado por um grupo multidisciplinar. A terapia hormonal de substituição, em constante mudança e associada a controvérsia, tem falta de orientações específicas e estudos dirigidos para esta população, sendo essencial reconhecer este facto para estabelecimento de futura investigação que permita a realização de uma orientação padronizada de abordagem a estas pacientes.

**Palavras-chave:** Síndrome de Turner, terapia, terapia farmacológica, puberdade, indução da puberdade, terapia hormonal de substituição, estrogénio.

## ABSTRACT

**Introduction:** Turner syndrome is a total or partial monosomy of one of the X chromosomes. Affecting several systems has areas of greater concern, among them gonadal dysgenesis. Hypoestrogenism secondary to this condition is the reason why hormonal therapy is required to initiate puberty and complete growth/development.

**Objectives:** The present literature review is intended to elicit the most recent scientific evidence regarding the induction of puberty in Turner's syndrome, discussing the regimen, the dose and method of optimal administration, the use of estrogen in ultra-low dose, the combination of progestatives and the benefits, risks and contraindications to the use of this therapy.

**Development:** Estrogen therapy should start at 12 to 15 years of age and it has been shown that it is possible to induce puberty with low dose estradiol at 12 years of age without compromising the effect of growth hormone on final height, in particular with the use of transdermal estrogens. Transdermal estrogens, because they are associated with more physiological levels of estrogen and their multiple benefits when compared to oral estrogens, are the treatment of choice, if tolerated by the patient. Progestatives should be associated in combination with estrogens and cyclically after uterine bleeding or after 24 months of estrogen therapy.

**Conclusion:** Turner's syndrome, as a systemic disease, must be accompanied by a multidisciplinary group. The hormone replacement therapy, which is constantly changing and associated with controversy, is lacking specific guidelines and studies aimed at this population, and it is essential to recognize this fact to establish future research that will allow the creation of a standard protocol to approach these patients.

**Key-words:** Turner syndrome, therapy, drugtherapy, puberty, puberty induction, hormone replacement therapy, estrogen.

## ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	1
Síndrome de Turner.....	1
Manifestações clínicas e diagnóstico.....	1
Disgenesia gonadal e hormonoterapia.....	3
METODOLOGIA.....	5
DESENVOLVIMENTO.....	6
Monitorização e rastreio pós-diagnóstico.....	6
Puberdade.....	7
Os estrogénios.....	8
Terapêutica com estrogénios para indução da puberdade.....	9
Terapêutica com estrogénio oral.....	11
Terapêutica com estrogénio transdérmico.....	12
Introdução de progestagénio à terapia hormonal de substituição.....	15
Terapêutica com baixa dose de estrogénio.....	15
Riscos e contra-indicações à terapia hormonal de substituição.....	16
CONCLUSÃO.....	18
BIBLIOGRAFIA.....	20

## INTRODUÇÃO

### Síndrome de Turner

O síndrome de Turner (ST) é definido como uma monossomia total ou parcial de um dos cromossomas X, com alterações fenotípicas características, sendo uma das cromossomopatias mais frequentes.<sup>(1, 2)</sup> Afeta 1 em cada 2000-4000 recém nascidos do sexo feminino, mas a verdadeira prevalência é de difícil caracterização já que pacientes com um fenótipo mais ligeiro podem não ser diagnosticadas. A prevalência pré-natal é mais elevada, indicando uma taxa maior de concepção de fetos com ST, mas, no entanto, a mortalidade intrauterina é elevada, principalmente no primeiro trimestre de gestação, com um pico por volta da 13ª semana.<sup>(3)</sup> Esta cromossomopatia cursa tipicamente com baixa estatura, disgenesia gonadal e outras anomalias associadas que podem afetar vários sistemas de órgãos e que se acredita deverem-se à haploinsuficiência de genes que são expressos em ambos os cromossomas X.<sup>(1, 4-6)</sup>

Em aproximadamente 50% dos casos ocorre a perda completa de um cromossoma X (monossomia total 45,X), nos restantes pode encontrar-se uma diversidade de anomalias cromossómicas, entre elas a perda de parte de um cromossoma X (monossomia parcial) ou mosaicismos (20 a 30% dos casos)<sup>(1, 2)</sup>, com ou sem um componente Y. A presença de material cromossómico Y (5% dos casos) acarreta um aumento do risco de malignidades como gonadoblastoma<sup>(7)</sup> e, como tal, a necessidade de gonadectomia.<sup>(8)</sup>

### Manifestações clínicas e diagnóstico

O diagnóstico de ST é frequentemente tardio, particularmente em pacientes com fenótipo ligeiro, podendo atingir o intervalo de 5 anos depois das pacientes terem cruzado abaixo do percentil 5 até ser feito o diagnóstico.<sup>(9)</sup> Os clínicos devem, portanto, estar atentos a sinais e sintomas como baixa estatura, diminuição da velocidade de crescimento, atraso pubertário, amenorreia primária ou falência ovárica prematura (FOP). Pode existir suspeita pré-natal na presença de alterações ecográficas sugestivas como: edema fetal, aumento da translucência da nuca, higroma cístico, coartação da aorta, malformações cardíacas esquerdas, braquicefalia, malformações renais, polihidrâmnios, oligohidrâmnios e restrição do crescimento intra-uterino. Os resultados do rastreio bioquímico materno ( $\alpha$ -fetoproteína, hCG, inibina A e estriol não conjugado) podem reforçar a suspeita, mas como nenhum destes achados são diagnósticos é essencial o cariótipo de confirmação no recém-nascido.<sup>(5, 10)</sup>

No período neonatal 20-30%<sup>(5)</sup> das raparigas afetadas apresentam linfedema congénito das mãos e pés, pescoço alado, displasia ungueal, palato estreito e



encurtamento do quarto metacarpo e/ou metatarso.<sup>(9)</sup> Deve alertar para o diagnóstico a presença de coração esquerdo hipoplástico ou coartação da aorta e características como implantação baixa do cabelo e das orelhas e micrognatia.<sup>(5)</sup>

Aproximadamente 35% das pacientes são diagnosticadas durante a infância no contexto de investigação de baixa estatura. De facto, a característica mais consistente de raparigas e mulheres portadoras de ST é a baixa estatura, mas, no entanto, existem muitas outras como tórax em forma de barril, aumento do espaço intermamilar, pescoço curto e alado, cubitos valgus e deformação de Madelung do antebraço e pulso.<sup>(5, 9)</sup> Durante a adolescência achados como elevação dos níveis de FSH, ausência de desenvolvimento mamário aos 13 anos de idade, paragem da progressão da puberdade ou amenorreia primária/secundária devem ser sinais de alerta, particularmente quando associados a baixa estatura.<sup>(5)</sup> Com o avançar da idade pode surgir perda auditiva (otite média aguda recorrente e surdez neurossensorial), hipotireoidismo e alterações na função hepática.<sup>(5, 11)</sup> Outras manifestações incluem o aumento do risco de doenças auto-imunes (incluindo tiroidite auto-imune) e defeitos morfológicos específicos do desenvolvimento facial (fácies característica), cardiovascular, urológico e da estrutura óssea.<sup>(12)</sup> Como tal, existem rastreios que devem ser cumpridos em pacientes com ST em idades específicas e com periodicidade variável para os diversos problemas associados.

As quatro áreas de maior preocupação para a abordagem destas pacientes são: atraso do crescimento, doença cardiovascular, disgenesia gonadal e dificuldades de aprendizagem.<sup>(4)</sup> O crescimento no ST é caracterizado por: restrição do crescimento intra-uterino, um período de crescimento aproximadamente normal nos primeiros 2-3 anos de vida, desaceleração progressiva do crescimento dos 3 aos 13 anos de idade e incapacidade de atingir o surto do crescimento pubertário.<sup>(13)</sup> A terapêutica com hormona de crescimento recombinante deve ser iniciada assim que ocorre o atraso no crescimento, permitindo melhorar o crescimento e deste modo otimizar a estatura final na idade adulta.<sup>(14)</sup> A avaliação cardíaca, de preferência com ressonância magnética, deve ser realizada no momento do diagnóstico e repetida em intervalos de 5 a 10 anos para avaliar a presença de anomalias congénitas e a instalação de dilatação da aorta (especificamente do segmento ascendente – precursor de dissecção aórtica<sup>(15)</sup>). Deve ser rastreada periodicamente a pressão arterial e quando identificada hipertensão esta deve ser tratada ativamente. As dificuldades de aprendizagem são não-verbais e devem-se essencialmente a défices nas capacidades organizacionais visuais-espaciais, capacidades psicomotoras complexas e capacidades sociais. Como tal devem ser realizados testes neuropsicológicos para que seja prestado a orientação adequada e o apoio necessário à família e à escola.<sup>(4, 14)</sup>

### Disgenesia gonadal e hormonoterapia

A disgenesia gonadal leva a deficiência de estrogénios e falha no desenvolvimento reprodutivo. Os estrogénios são essenciais para iniciar a puberdade feminina, desenvolver caracteres sexuais secundários, estabelecer a fertilidade e atingir o surto de crescimento pubertário.<sup>(16)</sup> De facto, a disgenesia gonadal é uma das características mais comuns do ST, sendo uma das causas mais comuns de FOP em geral e o motivo pelo qual quase a totalidade das doentes necessita de terapia hormonal de substituição (THS) para iniciar a puberdade e completar o seu crescimento/desenvolvimento. Até 30% das pacientes apresentam desenvolvimento pubertário espontâneo, embora tardio, e destas apenas numa pequena fração continua o desenvolvimento, sendo que somente 50% destas apresentam menarca espontânea. Entre as pacientes com desenvolvimento pubertário espontâneo a maioria apresenta um cariótipo compatível com mosaicismo enquanto a monossomia é geralmente associada à degenerescência pré-natal dos folículos ovários com ausência de desenvolvimento pubertário.<sup>(1, 4, 17-19)</sup>

Os fetos com síndrome de Turner desenvolvem um número normal de ovócitos mas a maioria sofre atresia acelerada (causa desconhecida) com aumento da fibrose do estroma ovário, tipicamente os ovários estão limitados a pequenas quantidades de tecido conjuntivo sem folículos ou com alguns folículos atrésicos – gónadas ‘em fita’.<sup>(2, 20)</sup> A atresia folicular começa pela 18ª semana de gestação<sup>(10)</sup> e é a responsável pela falência ovária. As concentrações de hormona luteinizante (LH) e hormona folículo-estimulante (FSH) têm um padrão bifásico (tal como nas não portadoras de ST) mas exagerado, com concentrações elevadas na infância (tão cedo como os 5 anos de idade) que diminuem para um nadir aos 7-8 anos de idade e depois aumentam novamente pelos 9-11 anos na idade expectável de início da puberdade para níveis característicos da menopausa (hipogonadismo hipergonadotrófico). Se não for iniciado a THS com estrogénios os níveis elevados de gonadotrofinas vão persistir.<sup>(4, 5, 19, 20)</sup> Desta forma, as concentrações de gonadotrofinas entre os 5 e os 9 anos não podem ser usadas para avaliar a função ovária. Níveis normais ou apenas ligeiramente aumentados de gonadotrofinas pré-puberes, nomeadamente da FSH, demonstram forte associação com o desenvolvimento pubertário espontâneo e a existência de folículos ovários.<sup>(21, 22)</sup> A Hormona Anti-Mülleriana (AMH) é um preditor da contagem folicular antral<sup>(8)</sup> e as suas concentrações têm relação com cariótipos específicos e com a função ovária, podendo ser um marcador desta em crianças, adolescentes e mulheres adultas com ST. Valores inferiores a 8 pmol/L tem elevada sensibilidade para prever falência ovária.<sup>(5)</sup>

Os objetivos da hormonoterapia estrogénica em pacientes com ST são vários: normalizar o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários (desenvolvimento

mamário); permitir que o útero cresça e adquira uma forma adulta para possível função reprodutiva; promover o crescimento ósseo e acréscimo da massa óssea; melhorar a função cardiovascular, desenvolvimento cerebral, função hepática, entre outros.<sup>(4)</sup>

A idade de início da terapêutica hormonal de substituição é essencial. A incapacidade de iniciar a puberdade espontaneamente é uma das causas de baixa estatura no ST mas, no entanto, o tratamento com estrogénio pode acelerar o encerramento das placas de crescimento e condicionar a estatura na idade adulta.<sup>(23)</sup> Segundo o consenso atual a THS deve ser iniciada no intervalo de tempo associado ao normal desenvolvimento pubertário feminino. Contudo, a melhor formulação de estrogénios, a dose e o método de administração ideais assim como o melhor momento para associar o tratamento com progestativo continuam a ser alvo de grande controvérsia. A THS inicial é feita com baixa dose de estrogénio em monoterapia, e o progestativo é adicionado geralmente 1-2 anos após o início da terapia com estrogénio ou quando surge o primeiro sangramento endometrial.<sup>(5)</sup>

Não existe uma orientação padronizada da hormonoterapia adequada para todas as pacientes. Desta forma, pretende-se com esta revisão bibliográfica fazer o levantamento das evidências científicas mais recentes relativamente à indução da puberdade no ST, discutindo qual será de facto o regime mais adequado para a THS, qual a melhor idade para o iniciar, qual a dose ideal e qual o melhor meio de administração.

Atualmente tem estado também em discussão o uso de estrogénios de ultra baixa dosagem em raparigas pré-púberes com ST, com base na evidência de que raparigas pré-púberes sem ST produzem alguma quantidade de estrogénio e que estes seriam benéficos, pelo que um dos objetivos da revisão será também a tentativa de explorar este tópico.

Serão analisadas as repercussões da hormonoterapia não só para o crescimento potencial mas também a nível psicossocial e qual a sua interação com outros sistemas (como o cardiovascular), discutindo quais os riscos e considerações especiais que se deve ter em conta ao adotar esta terapia.

## METODOLOGIA

Para a recolha da informação utilizada na presente revisão bibliográfica foi realizada uma pesquisa sistemática de artigos publicados na base de dados da PubMed usando para isso vários modos de pesquisa: no modo de pesquisa avançada com o MeSH Term Turner syndrome and MeSH subheading drugtherapy and MeSH subheading therapy foram encontrados 965 artigos, adicionando estrogen (all fields) and puberty (all fields) foi possível reduzir a lista para um total de 107 artigos. Para além desta pesquisa principal foram também selecionados artigos utilizando outros modos de pesquisa: com o MeSH Term Turner syndrome and MeSH Term Hormonal Replacement Therapy foram encontrados 21 artigos; com o MeSH Term Turner syndrome and hormone replacement therapy (all fields) and estrogen (all fields) foram encontrados 23 artigos; com o MeSH Term Turner syndrome and MeSH Term Induction of puberty foram encontrados 29 artigos; com o modo de pesquisa simples usando Turner syndrome induction of puberty foram encontrados 63 artigos e usando Approach to the patient with Turner syndrome foram encontrados 11 artigos. Foram também adicionados artigos considerados relevantes que estavam presentes nas referências bibliográficas dos artigos encontrados nas pesquisas supracitadas.

Do total de artigos obtidos da forma previamente explicitada foram considerados relevantes 95, aqueles que abordavam o tópico selecionado objetivamente, discutindo a indução da puberdade no síndrome de Turner com todos os aspetos que determinam esta questão. Contextualizando o ST, manifestações clínicas, diagnóstico, abordagem e tratamento multifocal e, especificamente, a terapia hormonal de substituição realizada, relatando momento, método, modo de ação, efeitos terapêuticos e secundários, assim como prognóstico. Foram incluídas as referências dos artigos consultados neste artigo de revisão, na respetiva secção.

## DESENVOLVIMENTO

O ST é uma alteração cromossômica relativamente comum causada pela perda total ou parcial de um cromossoma X. O atraso do crescimento, a disgenesia e o comprometimento gonadal e os distúrbios cardiovasculares congênitos e adquiridos são manifestações características. De facto, a baixa estatura e a disgenesia gonadal são duas das principais manifestações clínicas do síndrome, apesar de muitos outros sistemas poderem ser afetados. Têm surgido novas possibilidades de acompanhamento e tratamento no ST com o aparecimento de novas evidências científicas sobre a patogénese nas áreas do desenvolvimento, metabolismo, sistema cardiovascular e reprodutivo.<sup>(8, 24, 25)</sup>

Apesar de algumas manifestações clínicas permitirem fazer o diagnóstico antes do nascimento ou no início da infância, muitas raparigas somente são diagnosticadas mais tarde devido a atraso no crescimento ou falência da puberdade. Apenas 4% das pacientes afetadas completam a puberdade espontaneamente e menos de 2% são férteis.<sup>(21, 26)</sup> A predição da possibilidade de puberdade espontânea é difícil já que as gonadotrofinas apenas começam a aumentar fisiologicamente a partir dos 9-10 anos de idade.<sup>(27)</sup>

### Monitorização e rastreio pós-diagnóstico

Na altura do diagnóstico deve ser feita em todas as pacientes: ecografia renal, avaliação auditiva, da escoliose/cifose, do crescimento e desenvolvimento pubertário e cardiovascular por um cardiologista (ecocardiografia em crianças e ressonância magnética em raparigas mais velhas, avaliação da tensão arterial nos quatro membros e ECG). O seguimento depende da situação clínica, sendo que em pacientes com um sistema cardiovascular aparentemente normal e com tensão arterial adequada à idade a reavaliação deve ser feita no momento de transição para a idade adulta, antes de tentar engravidar ou se surgir hipertensão arterial ou então deve repetir-se a avaliação cardíaca a cada 5-10 anos. Para pacientes com patologia cardiovascular o seguimento e tratamento devem ser determinados pelo cardiologista.

A avaliação laboratorial assume também um papel essencial, devendo obter-se a partir dos 4 anos de idade: TSH e T4 livre e tTG e IgA total para rastreio de doença tiroideia e doença celíaca. E a partir dos 10 anos de idade: glicemia em jejum, hemoglobina A1C, ALT e AST, creatinina sérica e urina tipo II para rastreio de diabetes mellitus, doença hepática e doença renal.

A monitorização subsequente deve passar em todas as idades pela avaliação cardiovascular conforme especificada anteriormente, avaliação da tensão arterial

anualmente e avaliação por otorrinolaringologia a cada 1-5 anos. Na idade escolar deve fazer-se o rastreio de doença tiroideia e hepática anualmente, rastreio da doença celíaca a cada 2-5 anos, avaliação do progresso educacional e social anualmente e avaliação ortodôntica quando necessária. Mais tarde deve analisar-se anualmente o perfil lipídico, a glicemia em jejum, ALT, AST e GGT e a função tiroideia (TSH e T4 livre) e renal (creatinina e BUN). Na idade própria deve ser realizada uma avaliação do desenvolvimento pubertário.<sup>(18)</sup>

A gestão bem-sucedida da transição para a vida adulta nestas pacientes requer um acompanhamento e aconselhamento multifatoriais. Apenas cerca de metade de todas as mulheres com ST recebem atualmente um acompanhamento na transição para a idade adulta, sendo que menos de metade realiza regularmente os testes de rastreio recomendados com o objetivo de identificar problemas de saúde em fase precoce.<sup>(8)</sup> Deste fato infere-se a importância de uma avaliação multidisciplinar coordenada, no mínimo em intervalos de 1 a 2 anos, especialmente após a transição para a idade adulta, altura em que as pacientes estão em maior risco de perder o seguimento regular, não deixando no entanto de estar suscetíveis ao surgimento de novas complicações da sua condição.<sup>(10)</sup>

### Puberdade

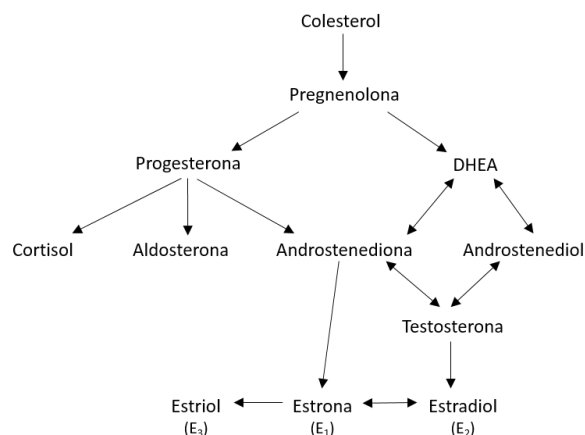
A puberdade é definida como a transição fisiológica entre a infância e a idade adulta, e é desencadeada pela secreção noturna pulsátil de gonadotrofinas (que precede as manifestações clínicas em cerca de dois anos). Pode ser dividida em dois eventos independentes: adrenarca e gonadarca. Em pacientes saudáveis a adrenarca precede a gonadarca (nas raparigas manifestada pela telarca e aceleração do crescimento) mas, em pacientes com disgenesia gonadal, existe uma dissociação parcial ou mesmo completa entre estes dois eventos. Geralmente, em pacientes sem ST, o primeiro sinal de puberdade é a telarca (estimulada pela secreção de estrogénios do ovário) enquanto o aparecimento de pelos púbicos, pubarca, depende primariamente dos androgénios adrenais circulantes (adrenarca) e surge uns meses após o aparecimento do botão mamário (estadio de Tanner mamário 2). Efetivamente, a pubarca isolada não é garantia do desenvolvimento de puberdade já que pode ser o resultado de uma estimulação estritamente adrenal.<sup>(28, 29)</sup>

Na maioria das pacientes com ST a pubarca é a primeira manifestação observada, no entanto pode estar atrasada apesar de se observar um aumento da secreção das glândulas apócrinas (níveis séricos aumentados de desidroepiandrosterona (DHEA) e da sua forma sulfatada (DHEAS)) na idade normal. Em cerca de 20% dos pacientes só se observa pubarca após a instituição de THS com estrogénios, ainda não

se sabendo justificar o mecanismo subjacente - já que a produção adrenal de androgénios é independente da estimulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal.<sup>(28)</sup> Piippo et al.<sup>(30)</sup> demonstrou este fenómeno e afirma que a discrepância é devida à necessidade de níveis elevados de DHEAS para a pubarca ocorrer em pacientes com FOP, sugerindo que o ovário desempenha um papel importante no metabolismo adrenal da DHEA em androgénios potentes durante a pubarca.<sup>(28)</sup>

### Os estrogénios

Os estrogénios são um grupo de compostos esteroides, produzidos pelo ovário e córtex adrenal, bem como pela conversão periférica da androstenediona (A) no tecido adiposo. Os três estrogénios que são produzidos naturalmente são: estrona ( $E_1$ ), estradiol ( $E_2$ ) e estriol ( $E_3$ ). O estrógeno primário circulante em mulheres pré-



Esquema 1: Via hormonal dos estrogénios.

menopáusicas é o  $17\beta$ - $E_2$  que tem a maior afinidade para os recetores de estrogénio e, como tal, é o mais potente dos três estrogénios naturais. A  $E_1$  está presente em menores quantidade, é um metabolito menos potente do  $E_2$  sendo produzida a partir da conversão da A no tecido adiposo. O  $E_3$  é o principal estrogénio produzido durante a gravidez pela placenta e é um metabolito da 16-hidroxidesidroepiandrosterona (16-OH-DHEA), no entanto, também é encontrado em menor quantidade na mulher não grávida.<sup>(31, 32)</sup>

Os estrogénios devem ser cuidadosamente titulados para evitar a fusão epifisária prematura e desta forma comprometer o crescimento longitudinal ósseo, devendo o momento do início da terapêutica com estrogénio ser coordenado com a terapêutica com a HC, com o objetivo de potenciar o crescimento sem contudo protelar indevidamente a indução da puberdade.<sup>(33, 34)</sup> A HC e o estrogénio podem ser administrados em conjunto até finalizar o crescimento com a fusão epifisária, altura em que o tratamento com HC deverá ser descontinuado. As recomendações anteriores que aconselhavam protelar a terapêutica de substituição com estrogénios para os 15 anos de idade, com o objetivo de otimizar o crescimento, parecem injustificadas e tendem a subvalorizar a importância psicológica de um desenvolvimento pubertário apropriado à idade, assim como todos os outros efeitos benéficos dos estrogénios, nomeadamente a nível ósseo.<sup>(35-38)</sup>

Os estrogénios podem ser fornecidos por via oral ou transdérmica. O etinilestradiol (EE) oral já não se encontra disponível comercialmente em forma isolada. O EE, embora mais potente e capaz de ser protetor contra a osteoporose, apresenta um maior risco de hipertensão arterial e trombose do que as alternativas naturais. O

estrogénio conjugado equino tem sido utilizado, mas esta formulação contém múltiplas substâncias estrogénicas com diferentes potências biológicas pelo que deve ser evitada na população pediátrica. As pacientes que recebem estrogénios orais têm concentrações de estrona mais elevadas do que aquelas que utilizam estradiol transdérmico porque os estrogénios orais são metabolizados a nível hepático.<sup>(4, 5, 39)</sup>

Deve ser dada preferência à utilização de um estrogénio natural (como os estrogénios conjugados, equinos ou sintéticos, e o 17 $\beta$ -E<sub>2</sub>) e a escolha da preparação é condicionada pela preferência da paciente, mas também pelo potencial de adesão a um regime e por possíveis efeitos secundários adversos<sup>(8)</sup>

### Terapêutica com estrogénios para indução da puberdade

A terapêutica com estrogénio para indução da puberdade é utilizada em casos de hipogonadismo hipogonadotrófico e hipergonadotrófico. O ST é um hipogonadismo hipergonadotrófico, já que existe uma insuficiência gonadal primária com concentrações elevadas de gonadotrofinas secundárias à ausência de feedback negativo dos esteroides sexuais.<sup>(31)</sup>

Como a grande maioria das pacientes com ST apresenta FOP a THS é necessária para iniciar a puberdade e/ou manter o desenvolvimento pubertário, para desencadear a menarca e para mimetizar o ciclo menstrual na maioria das pacientes com ST.<sup>(16, 40, 41)</sup>

O início da THS deve ser baseado na progressão da puberdade, com o objetivo de atingir o meio endócrino que permite otimizar o crescimento, a massa óssea, o crescimento e maturação uterinos, o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários e as funções cognitivas numa idade semelhante à do grupo de pares. É importante reforçar que mesmo com gonadotrofinas elevadas a THS não é necessária durante o crescimento até que se comprove a falha da progressão da puberdade.<sup>(8, 42, 43)</sup>

A fase inicial do crescimento pubertário e do desenvolvimento de caracteres sexuais secundários é regulada pelo aumento dos níveis séricos de estrogénios noturnos. Níveis séricos baixos de estrogénio promovem o crescimento enquanto que para desencadear o desenvolvimento corporal e mamário completo são necessários níveis mais elevados.<sup>(42)</sup> No entanto, a dose ótima de estrogénio, isto é, a dose mínima necessária para iniciar a puberdade e o desenvolvimento uterino em pacientes com ST, não é conhecida e a terapêutica atual não é determinada por um protocolo padronizado, baseado em evidências.<sup>(16)</sup> É, contudo, sabido que doses elevadas de estrogénio inibem o crescimento e a produção de somatomedina-C, enquanto doses baixas estimulam o crescimento linear em raparigas com hipogonadismo – sendo estas preferidas na THS.<sup>(32)</sup>



Saenger et al. em 2001<sup>(44)</sup> recomenda que a indução da puberdade em pacientes com ST comece com doses baixas (0.25-0.5 mg de estradiol micronizado, 0.625 mg de estradiol conjugado equino ou equivalente) entre os 12 e os 15 anos, com um aumento gradual da dose até que a feminização seja atingida e devendo as doses ser ajustadas consoante a resposta individual avaliada pelo crescimento linear, estadio pubertário de Tanner e idade óssea. Recomenda também que a progestina seja introduzida 12-24 meses após o início da terapêutica com estrogénios.

Segundo DiVasta<sup>(45)</sup>, a THS é constituída por três fases: a primeira é a indução do desenvolvimento mamário com doses baixas de estrogénio conjugado oral (0.3 mg/dia) ou estradiol micronizado transdérmico (0.006-0.025 mg duas vezes/semana) durante 6-18 meses, sendo uma terapêutica individualizada com base na idade da paciente, estadio pubertário prévio à terapia, estatura e resposta à terapêutica instituída. A segunda fase é a indução da menarca, sendo que durante esta fase as doses de estrogénio vão sendo aumentadas, sugerindo os autores o uso de estrogénio conjugado oral (0.625 mg/dia) ou um adesivo equivalente (0.025-0.05 mg duas vezes/semana). Após 12-24 meses de terapêutica estrogénica isolada deve adicionar-se terapia com progestina cíclica quando se verifica o primeiro sangramento e/ou o desenvolvimento mamário está completo, administrando 10 mg/dia durante 7-10 dias em cada mês. Por fim, a terceira fase consiste na manutenção a longo prazo dos níveis de estrogénio com o uso de estrogénio oral (estrogénios conjugados equinos 0.625-1.25 mg/dia ou EE 20-35 µg/dia) ou transdérmico (0.075-0.1 mg duas vezes/semana) com progestina 7-10 dias/mês. Como alternativa também se podem usar combinações estrogénio/progestina orais ou transdérmicas.

A média de idade de início da puberdade para pacientes do sexo feminino é de 11 anos.<sup>(8)</sup> A idade ideal para indução da puberdade e as orientações mais eficazes em raparigas com ST são questões importantes que carecem de apoio forte e baseado em evidências no momento. De acordo com alguns estudos, a idade à indução da puberdade com THS influencia fortemente o desenvolvimento uterino e a possibilidade de eventual gravidez futura, tendo sido demonstrado que recebendo o tratamento hormonal por um período de tempo adequado as mulheres com ST conseguem atingir um desenvolvimento uterino que permita uma gravidez de termo.<sup>(46-49)</sup> Existem várias opções para a THS e no geral a literatura recomenda que esta deve ser iniciada pelos 12-13 anos de idade (aproximadamente um ano depois da idade normal de início da puberdade)<sup>(10, 18, 25, 42, 50)</sup>, tendo sido demonstrado que é possível induzir a puberdade com estradiol em baixa dose pelos 12 anos de idade sem comprometer o efeito da HC na estatura final, em particular com o uso de estrogénios transdérmicos ou intramusculares.<sup>(14, 51-54)</sup>

O efeito combinado da HC e de baixas doses de estrogénio parece influenciar favoravelmente a velocidade de crescimento, enquanto doses muito elevadas de estradiol

administradas precocemente podem limitar o ganho dependente da HC na estatura final.<sup>(55, 56)</sup> Deste modo, com baixas doses de estradiol, é possível normalizar o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, o crescimento uterino (tornando possível uma potencial transferência de embrião no futuro<sup>(53)</sup>), desenvolvimento mineral ósseo e até melhorar a função cognitiva e hepática e a qualidade de vida das pacientes com ST.<sup>(57-59)</sup>

A terapêutica deve ser continuada até aos 50 anos de idade e a dose de estrogénio deve ser suficiente para evitar as manifestações clínicas do hipogonadismo e as sequelas a longo prazo do défice de estrogénio, especificamente a perda de massa óssea.<sup>(4, 60)</sup>

### Terapêutica com estrogénio oral

Existem variadas preparações orais de estrogénio disponíveis com diferentes potências e doses mas com eficácia semelhante. Entre as mais utilizadas estão as misturas de estrogénios derivados da urina de éguas grávidas (estrogénios conjugados). Todas as outras preparações de estrogénio oral são derivadas de fontes vegetais, tais como soja e inhame.<sup>(61)</sup> A suplementação com estrogénio/gestagénio no ST era normalmente iniciada com preparações orais (sendo que alguns estudos demonstraram que o estrogénio oral em doses convencionais pode melhorar o crescimento linear<sup>(62)</sup>) numa dose muito baixa que ia sofrendo incrementos graduais de forma a permitir a maturação dos órgãos reprodutores e a mimetização do desenvolvimento fisiológico. Labarta et al. em 2012<sup>(53)</sup> relataram que uma baixa dose de  $17\beta\text{-E}_2$  oral em dose fixa produzia um desenvolvimento pubertário satisfatório, que não era inferior ao condicionado pelo uso de baixa dose de  $17\beta\text{-E}_2$  oral em dose individualizada (com base no peso da paciente), sem interferir com o efeito promotor do crescimento da HC.

Foi demonstrado que a terapêutica oral com estrogénios aumentava o colesterol HDL e diminuía o colesterol LDL, mas este efeito benéfico é contrariado pelo aumento dos triglicerídeos.<sup>(31, 63-65)</sup> A THS com estrogénio oral em mulheres na menopausa está associada a: risco aumentado de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, risco aumentado de cancro da mama, inibição/diminuição dos níveis de IGF-1 (promovendo a adipogénese ao aumentar a incorporação de ácidos gordos em triglicerídeos<sup>(53)</sup>), aumento da insulinoresistência em mulheres com síndrome metabólica, aumento da massa gorda e diminuição da massa magra corporal. No entanto, estes estudos foram realizados em mulheres na pós-menopausa<sup>(66)</sup> pelo que há uma necessidade de realização de mais estudos com o objetivo de analisar os efeitos do estrogénio oral sobre outras faixas etárias, especificamente em adolescentes, em diversas áreas como, por exemplo, o perfil de coagulação.

### Terapêutica com estrogénio transdérmico

Ao contrário de estudos prévios que não conseguiram demonstrar diferenças entre a administração oral versus transdérmica de estrogénio em pacientes tratadas com HC (nomeadamente no que diz respeito às taxas de síntese e degradação proteica, oxigenação lipídica e lipólise)<sup>(67)</sup>, avaliações recentes confirmam que preparações transdérmicas e injetáveis de estrogénio são alternativas mais fisiológicas do que as preparações orais<sup>(30, 68-70)</sup>. De facto, a administração sistémica de estradiol por aplicação transdérmica, em forma de adesivo ou gel, é o único método de administração que permite a obtenção de níveis mais fisiológicos de E<sub>1</sub> e E<sub>2</sub> sérico, sendo meios de administração seguros e eficazes.<sup>(4, 30, 31, 71, 72)</sup> Os estrogénios transdérmicos são frequentemente preferidos para os estadios iniciais do desenvolvimento pubertário. De facto, para a indução da puberdade em raparigas sem puberdade espontânea o regime preferencial é com estrogénios transdérmicos, especificamente de origem natural (como o valerato de estradiol), em baixa dose, com aumento gradual durante cerca de 2-3 anos até ocorrer feminização.<sup>(4, 22)</sup>

Os benefícios do uso destas preparações são vários: absorção controlada, níveis plasmáticos mais constantes (mimetizando a fase folicular do estradiol do ciclo menstrual e evitando os picos e nadires presentes com a administração oral de estrogénio), melhor biodisponibilidade, efeitos secundários mínimos, ausência de impacto negativo na insulinoresistência, marcadores de inflamação e IGF-1 e o facto de ser um modo de administração simples e indolor.<sup>(31)</sup> A diferença mais significativa entre os estrogénios orais e transdérmicos é o facto destes últimos não sofrerem metabolismo hepático de primeira passagem, fazendo com que o fígado não seja exposto a doses suprafisiológicas de estrogénio (como acontece com o uso das preparações orais) já que concentrações iguais atingem todos os tecidos corporais, sem necessidade de administração de doses mais elevadas para garantir um nível apropriado de estrogénio tecidual. Evitando o metabolismo de primeira passagem, os estrogénios transdérmicos não afetam a cascata de coagulação (tendo um menor risco de tromboembolismo venoso e outros eventos relacionados com a coagulação) nem estimulam a produção de proteínas de ligação a esteroides e à T4, reduzem o risco de hipertrigliceridemia e hipertensão e podem ser mais eficazes do que as preparações orais pelo seu efeito permissivo da ação da hormona do crescimento, já não se observa comprometimento da síntese de IGF-1 mediada pela HC nem supressão dos efeitos da HC IGF-independentes.<sup>(8, 14, 42, 73)</sup>

Os adesivos transdérmicos utilizam estrogénios derivados de fontes vegetais, como soja e inhame, fornecendo E<sub>2</sub> de forma constante. De acordo com o sistema de libertação do fármaco presente os adesivos podem ser divididos em dois tipos: adesivo reservatório e adesivo matriz. O adesivo reservatório tem uma camada de fármaco

separada como um compartimento líquido, contendo o fármaco em solução ou suspensão, entre uma camada de suporte e uma membrana de controlo de velocidade, não devendo ser cortado. Por outro lado, o adesivo matriz tem uma camada de fármaco numa matriz semi-sólida, contendo o fármaco em solução ou suspensão dispersa dentro de uma almofada de polímero em contacto direto com a pele. A camada adesiva envolve a camada de fármaco e este adesivo pode ser cortado para administrar doses mais baixas de estrogénio.<sup>(31)</sup> É, no entanto, importante salientar que 10% das mulheres desenvolvem reações cutâneas a preparações transdérmicas.<sup>(20)</sup>

As doses podem ser mais baixas quando comparadas com as doses de estrogénio oral para atingir as mesmas concentrações e as doses iniciais podem ser tão baixas como 6-7 µg de E<sub>2</sub> por dia, podendo os adesivos matriz ser cortados em metades e quartos para que a dose seja aumentada gradualmente com o decorrer do tempo.<sup>(5)</sup> Ankarberg-Lindgren et al.<sup>(69)</sup> afirmam que os adesivos de E<sub>2</sub> devem ser cortados para administrar doses baixas e que com aplicação noturna os níveis séricos e ritmo diurno de E<sub>2</sub> consegue mimetizar os valores de raparigas saudáveis na puberdade, produzindo desenvolvimento mamário normal e aumento da velocidade de crescimento, tornando-se tal evidência uma recomendação presente em *guidelines* a nível mundial.<sup>(4, 18, 74)</sup>

Foi também demonstrado que com aplicações transdérmicas de estrogénio existe uma progressão mais lenta da idade óssea <sup>(62)</sup> e que há uma melhoria significativa na densidade mineral óssea vertebral avaliada por absorciometria por duplo feixe de raio X (DEXA)<sup>(75)</sup> quando comparado com o uso de estrogénio oral. A THS transdérmica em pacientes com ST permite uma acumulação óssea mais rápida na coluna vertebral, um aumento mais significativo do crescimento uterino, melhora a composição corporal global e leva a concentrações de estradiol, estrona e bioestrogénio mais próximas das de adolescentes sem ST, com menores concentrações de LH e FSH quando em comparação com a THS oral.<sup>(47, 75-77)</sup> Além disso, o EE (um potente estrogénio sintético utilizado nas formulações orais) tem propriedades de ligação diferentes quando comparado com o estrogénio natural (17β-E<sub>2</sub> utilizado nas preparações transdérmicas), sendo que o EE possui uma seletividade quatro vezes maior para o recetor de estrogénio α em comparação com o 17β-E<sub>2</sub>, que tem seletividade semelhante para ambas as formas α e β.<sup>(42)</sup> O 17β-E<sub>2</sub> permite também a monitorização dos seus níveis plasmáticos durante o tratamento, o que tem implicações clínicas no seguimento de pacientes com hipogonadismo e é vantajoso quando comparado ao uso de EE, já que torna possível o ajuste de dose, permitindo a determinação da dose necessária para atingir a concentração desejada.<sup>(53)</sup>

O aumento do tamanho uterino e da densidade mineral óssea em pacientes com ST tratadas com estrogénio transdérmico pode ser resultado da exposição destes tecidos

a maiores quantidades de estrogénio quando comparadas com pacientes a receber estrogénio oral ou então pode dever-se ao facto de diferentes tecidos apresentarem diferentes sensibilidades ao estrogénio.<sup>(62)</sup>

	Estrogénios orais	Estrogénios transdérmicos
<b>Fonte</b>	Urina de éguas grávidas, derivados de plantas	Derivados de plantas
<b>Níveis séricos</b>	Tem picos e nadires	Nível constante
<b>Fornecimento de estrogénio aos tecidos</b>	Elevado para o fígado (primeira passagem)	Concentrações semelhantes para todos os tecidos
<b>Biodisponibilidade</b>	Baixa	Alta
<b>Exige doses suprafisiológicas</b>	+++	-
<b>Mimetiza fisiologia normal</b>	-	+
<b>Metabolismo hepático de primeira passagem</b>	+	-
<b>Alterações das proteínas hepáticas</b>	+	-
<b>Risco de tromboembolismo venoso</b>	Alto	Baixo
<b>↑ PCR</b>	+	-
<b>↑ TG</b>	+	-
<b>↑ HDL e ↓ LDL</b>	+	-
<b>Crescimento uterino</b>	+	+++
<b>Custo</b>	+	+++

Tabela 1: Comparação de estrogénios orais versus transdérmicos.

Retirada de: Kenigsberg L, Balachandar S, Prasad K, Shah B. Exogenous pubertal induction by oral versus transdermal estrogen therapy. Journal of pediatric and adolescent gynecology. 2013;26(2):71-9.

Ankarberg-Lindgren et al. num estudo mais recente de 2014<sup>(42)</sup> recomenda o início da THS com estrogénio transdérmico de administração noturna numa dose de 0.05-0.07 µg/kg (inferior à dose recomendada no estudo anterior de 0.08-0.12 µg/kg<sup>(69)</sup>), reduzindo o risco de uma concentração sérica de E<sub>2</sub> demasiado elevada. Para clínicos com acesso a métodos ultrassensíveis para determinação do E<sub>2</sub> recomenda começar com uma dose de 0,05-0,07 µg/kg e monitorizar o nível de E<sub>2</sub> no soro matinal dentro de 1-2 semanas, quando o paciente está confortável com o regime, o que torna possível o ajuste da dose se o nível alvo individual não for atingido. Para clínicos sem acesso a estas técnicas de determinação recomenda iniciar com a mesma dose e seguir os sinais clínicos de desenvolvimento mamário ou de aumento do tamanho uterino avaliado por ecografia. Caso não se verifique desenvolvimento mamário em 9-15 meses a dose pode ser aumentada. Se o desenvolvimento mamário iniciar em 3 meses deve considerar-se reduzir a dose se o objetivo for a obtenção de níveis baixos de E<sub>2</sub> no início da puberdade, ou então a ausência de aumentos de dose durante pelo menos 12 meses. Algumas pacientes necessitam de doses mais elevadas para atingirem desenvolvimento mamário, possivelmente devido a sensibilidades individuais diferentes do tecido mamário ao E<sub>2</sub>. Em raparigas mais velhas em que o desenvolvimento mamário é uma prioridade a dose

inicial pode ser de 0.08-0.12 µg/kg – facto que reitera a importância da monitorização dos níveis séricos de E<sub>2</sub> em relação ao desenvolvimento clínico.

Já Cakir et al. em 2015<sup>(62)</sup> recomenda o início da THS aos 11 anos com estrogénio transdérmico numa dose de 4 µg de estrogénio/m<sup>2</sup> diário para mimetizar o desenvolvimento pubertário. Afirma ainda que a dose de estrogénio não deve ser aumentada por 9-11 meses e que este regime atinge o estadio de Tanner mamário 2 e tem efeitos benéficos sobre o desenvolvimento psicológico, densidade mineral óssea e desenvolvimento uterino.

### Introdução de progestagénio à terapia hormonal de substituição

Ao longo de 3 anos a dose de estradiol deve ser ajustada de forma a possibilitar desenvolvimento mamário e crescimento ideal, devendo o progestagénio ser associado para permitir sangramento endometrial seguro e regular.<sup>(8)</sup> Está preconizado associar os progestativos de forma cíclica aos estrogénios, quando ocorre hemorragia uterina ou após 24 meses de terapêutica com estrogénios (normalmente pelos 13 a 14 anos de idade), para prevenir a hiperplasia endometrial (diminuindo o risco de cancro do endométrio).<sup>(2, 20)</sup>

O progestagénio pode ser associado de várias formas. Passar a paciente para um regime oral pode ser o mais fácil, pela necessidade de apenas uma toma diária. Algumas pacientes preferem continuar o estradiol transdérmico e adicionar progesterona oral. Os progestagénios sintéticos mais comuns são derivados de testosterona ou progesterona sendo que foram concebidas formulações mais recentes que permitem uma ligação ao recetor de progesterona com maior especificidade. Habitualmente é administrado como progesterona micronizada numa dose de 200 mg/dia durante 12 dias em cada ciclo.<sup>(78)</sup>

### Terapêutica com baixa dose de estrogénio

A atitude para o tratamento do atraso do crescimento e terapia hormonal de substituição está em mudança. A eficácia de baixas doses de estrogénio na infância para uma melhor indução da puberdade e melhores resultados metabólicos tem sido demonstrada recentemente.<sup>(24, 42, 68, 69, 79)</sup>

Para pacientes com ST um estudo recente recomendou o início de doses muito baixas de estrogénio (denominado estrogénio de ultra baixa dose) na infância para otimizar o crescimento linear.<sup>(80, 81)</sup> Ovários pré-puberes de raparigas sem ST secretam quantidades baixas mas mensuráveis de E<sub>2</sub> e os estrogénios tem variados efeitos fisiológicos em diferentes tecidos, pelo que uma deficiência de estrogénio prolongada durante as fases críticas do crescimento e desenvolvimento precoce pode ter efeitos prejudiciais. Neste sentido foi realizado um estudo com 123 pacientes com ST que

analisou os resultados da terapia com HC em combinação com estrogénio. A terapêutica foi iniciada entre 5,0 e 12,5 anos de idade, com doses baixas de 25 ng/kg de EE por dia que foram aumentadas progressivamente à medida que as pacientes cresciam. As pacientes que receberam estrogénio em baixa dose na infância (n=61) entraram na puberdade aproximadamente um ano após os seus pares sem ST, enquanto as pacientes que não o receberam (n=62) tiveram um atraso de aproximadamente 2 anos no início da puberdade.<sup>(80)</sup> Assim, a administração de estrogénio em baixa dose na infância deve ser uma atitude a considerar em raparigas com ST. No entanto, alguns autores não o recomendam já que os efeitos na estatura são modestos e, apesar de poder melhorar a mineralização óssea, memória e função cognitiva, estes resultados e os potenciais riscos e benefícios desta abordagem ainda necessitam investigação adicional.

#### Riscos e contra-indicações à terapia hormonal de substituição

O principal risco associado à THS com estrogénio para indução da puberdade é o facto de não existir nenhum produto autorizado especificamente para esta indicação, pelo que o tratamento é realizado *off label* com formulações destinadas a mulheres adultas. Desta forma, podem ser atingidos níveis de E<sub>2</sub> característicos das mulheres adultas, potenciando estes um desenvolvimento pubertário demasiado rápido.<sup>(17, 75)</sup>

Foi relatada uma tendência de diminuição do uso de estrogénio em mulheres jovens com ST. A preocupação com o possível aumento do risco de cancro da mama ou enfarte do miocárdio foi a justificação citada, no entanto, o tratamento com estrogénios não mostrou aumentar o risco de cancro em mulheres com ST. Efetivamente, a incidência de cancro da mama, do ovário ou do endométrio não parece diferir da população geral.<sup>(20, 82, 83)</sup> Dois artigos sugeriram um aumento do risco de cancro do cólon em pacientes com ST, com um risco relativo aumentado em 5-7 vezes. Estes resultados são, no entanto, contestados pela falta de estudos que relacionem neoplasia do cólon com ST. Existem, contudo, dois fatores de risco para malignidade do cólon que podem estar presentes em pacientes com ST: doença inflamatória intestinal e deficiência de estrogénio – neste ponto a THS seria um fator protetor, eliminando o segundo fator de risco descrito.<sup>(20)</sup>

Quanto aos fatores de risco cardiovasculares foi demonstrado que pacientes adultas com ST sob THS tem uma maior frequência de obesidade central, insulinoresistência, hipercolesterolemia e hipertensão arterial.<sup>(84)</sup> De facto, a ST está associada a um aumento em três vezes da mortalidade global, com uma expectativa de vida reduzida em até 13 anos e sendo a doença cardiovascular a causa mais comum de morte em mulheres adultas com ST.<sup>(20)</sup>

Uma vez que as mulheres que recebem terapêutica hormonal contendo estrogénio têm um risco aumentado de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), a compreensão dos fatores de risco para eventos tromboembólicos é relevante. As manifestações de eventos tromboembólicos venosos incluem trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, TVP da extremidade superior e intra-abdominal, trombose do seio cerebral e tromboflebite venosa superficial. Embora os eventos tromboembólicos venosos possam ocorrer a qualquer momento, o risco é maior no primeiro ano de uso de contraceptivos orais. Um provável fator etiológico é o metabolismo hepático do estrogénio oral que desencadeia um desequilíbrio entre os mecanismos antitrombóticos e os fatores procoagulantes. Os achados específicos incluem o aumento da síntese hepática do fator VII, fator X e fibrinogénio. Foram relatados níveis plasmáticos aumentados dos fatores II e VII e resistência adquirida à proteína C ativada. O uso de estrogênio também favorece a fibrinólise através de níveis baixos do inibidor do ativador de plasminogénio tipo 1 (PAI-1) e níveis aumentados de plasminogénio.<sup>(85-88)</sup> Não só os estrogénios como também certos progestagénios influenciam o risco trombótico. Desogestrel, gestodeno e acetato de ciproterona têm sido particularmente associados com o aumento deste risco. As formas hereditárias e adquiridas de trombofilia também afetam o risco de trombose. Os fatores hereditários incluem mutações pontuais no factor V e factor II. As deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina são causas hereditárias raras de trombofilia. As causas adquiridas incluem a presença de anticorpos antifosfolipídicos, imobilização prolongada, tabagismo, obesidade e neoplasias malignas.

Investigações recentes sugeriram que eventos trombóticos podem ser mais comuns do que se esperava em pacientes com ST, levantando preocupações com o uso de THS.<sup>(89)</sup> Um estudo com 60 mulheres com ST (idades entre os 21 e 66 anos) reportou níveis elevados de fator procoagulante e marcadores inflamatórios.<sup>(90)</sup> No entanto, neste momento, o rastreio para distúrbios associados a trombofilia não é rentável. A ferramenta mais útil é obter uma história completa sobre o paciente e história familiar de TEV antes do início da THS. Os riscos de TEV e a educação em relação à prevenção de trombose devem ser discutidos com o paciente e sua família.<sup>(91)</sup> O estradiol transdérmico e a progesterona micronizada são preferíveis para as raparigas com ST que têm um risco aumentado de TEV. Efetivamente, o uso de estradiol transdérmico está associado a um menor risco de trombose quando comparado com o uso de estrogénio oral e, para além disso, demonstrou melhorar a composição corporal em geral nestas pacientes.<sup>(92-94)</sup>



## CONCLUSÃO

A ST é uma das anomalias cromossómicas mais comuns e as pacientes que a possuem necessitam de acompanhamento e de rastreio para as doenças crónicas comumente associadas, sendo o cuidado preventivo e o tratamento essenciais. Como se trata de uma doença multissistémica estas pacientes devem ser seguidas por um grupo multidisciplinar que integra especialidades como endocrinologia pediátrica, cardiologia, nefrologia ou urologia, ginecologia, otorrinolaringologia, psicologia e genética. O especialista em medicina geral e familiar assume um papel central no cuidado destas pacientes, pois, para além de antecipar, diagnosticar, tratar e encaminhar os vários problemas de saúde, reúne e integra toda a informação clínica e coordena a extensa equipa de forma a permitir o melhor cuidado possível.

A monitorização e avaliação laboratorial com realização de rastreios é regida por normas e recomendações baseadas na idade da paciente, com o objetivo de detetar precocemente as diversas patologias associadas. Um processo de transição dos cuidados pediátricos a adultos coordenado e consistente é benéfico na medida em que garante um tratamento adequado, com acompanhamento regular de situações existentes e deteção precoce de possíveis complicações ou novos problemas, especialmente no que se refere à THS, saúde óssea e problemas cardiovasculares.

O tratamento com hormona de crescimento na infância deve ser realizado para prevenir a baixa estatura, apesar da idade ótima para iniciar o tratamento ainda não estar estabelecida. Vários estudos demonstraram que a combinação de HC e estrogénio em baixa dose na infância pode ter impacto significativo no crescimento.

A THS, o grande foco deste artigo de revisão, apresentando-se em constante mudança nos últimos anos, está ainda associada a controvérsia, com falta de orientações específicas e estudos dirigidos para esta população que ajudem a guiar o clínico na escolha do melhor método, a dose ideal assim como a idade de início da terapêutica. De facto, existem estudos recentes que exploram estas questões, mas entre eles ainda há disparidade nas recomendações, nomeadamente no que concerne à dose recomendada.

A terapia com estrogénios é geralmente necessária, mas se iniciada muito cedo ou com doses demasiado elevadas pode comprometer a estatura final na idade adulta. Em regra é iniciada entre os 12 e os 15 anos de idade, podendo, no entanto, ser iniciada em idades tão jovens como os 5 anos com recurso a ultra baixa dose. Alguns autores defendem que os estrogénios conjugados estão contraindicados em pacientes em idade pediátrica. Os estrogénios transdérmicos, por estarem associados a níveis mais fisiológicos de estrogénio e por todas as vantagens anteriormente referidas, constituem o tratamento de eleição, se tolerado pela paciente. Ao evitarem o metabolismo de primeira

passagem hepático impedem a estimulação de produção de fatores da coagulação e proteínas de ligação a esteroides e à T4, diminuindo o risco de tromboembolismo venoso. Permitem a medição de estradiol sérico e, como tal, o ajuste de dose necessária para atingir a concentração desejada. Com o seu uso não ocorre inibição da produção de IGF-1, existindo desta forma concentrações mais elevadas deste fator, o que pode ser benéfico a nível metabólico. Melhoram também o controlo da tensão arterial através da menor ativação do sistema renina angiotensina, aumentam o crescimento uterino e potenciam a massa óssea. Verificou-se, no entanto, que o número de clínicos que os prescrevem nesta situação ainda é consideravelmente baixo. Apesar de todos os benefícios citados e demonstrados para o uso de terapia transdérmica, em 2009 foi publicado um estudo que revelou que apenas 8-10% dos clínicos prescrevem THS com estradiol transdérmico a pacientes com ST.<sup>(95)</sup>

Os progestativos devem ser associados aos estrogénios e de forma cíclica, quando ocorre hemorragia uterina ou após 24 meses de terapêutica com estrogénios, para prevenir a hiperplasia endometrial.

Assim, apesar da evolução no padrão de tratamento e seguimento destas pacientes, nomeadamente no que concerne a THS, ainda há um longo caminho a percorrer com necessidade de estabelecimento de recomendações com base em evidências para esta população específica, de forma a permitir o melhor cuidado deste grupo de pacientes, considerando todos os aspetos relevantes, riscos e benefícios - não só na idade pediátrica, mas prolongando-se pela vida adulta.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* (London, England). 2001;358(9278):309-14.
2. Alves M, Bastos M, Almeida Santos T, Carrilho F. [Gonadal function in Turner syndrome]. *Acta medica portuguesa*. 2013;26(6):655-63.
3. Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2005;1(1):41-52.
4. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(4):1487-95.
5. Gonzalez L, Witchel SF. The patient with Turner syndrome: puberty and medical management concerns. *Fertility and sterility*. 2012;98(4):780-6.
6. Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics*. 2004;114(3):640-4.
7. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *The Lancet Oncology*. 2008;9(3):239-46.
8. Zacharin M. Pubertal induction in hypogonadism: Current approaches including use of gonadotrophins. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2015;29(3):367-83.
9. Savendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *The Journal of pediatrics*. 2000;137(4):455-9.
10. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(6):E994-1003.
11. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, Verhaak CM, Netea-Maier RT, Otten BJ, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(9):E1517-26.
12. Ostberg JE, Conway GS. Adulthood in women with Turner syndrome. *Hormone research*. 2003;59(5):211-21.
13. Rosenfeld RG. Turner's syndrome: a growing concern. *The Journal of pediatrics*. 2000;137(4):443-4.
14. Davenport ML. Evidence for early initiation of growth hormone and transdermal estradiol therapies in girls with Turner syndrome. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2006;16 Suppl A:S91-7.
15. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation*. 2007;116(15):1663-70.
16. Kim NY, Lee DY, Kim MJ, Yoon BK, Choi D. Estrogen requirements in girls with Turner syndrome; how low is enough for initiating puberty and uterine development? *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2012;28(2):130-3.
17. Bannink EM, van Sassen C, van Buuren S, de Jong FH, Lequin M, Mulder PG, et al. Puberty induction in Turner syndrome: results of oestrogen treatment on development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum hormone levels. *Clinical endocrinology*. 2009;70(2):265-73.
18. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(1):10-25.
19. Batch J. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2002;16(3):465-82.

20. Conway GS. The impact and management of Turner's syndrome in adult life. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2002;16(2):243-61.
21. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1997;82(6):1810-3.
22. Alves ST, Gallicchio CT, Guimaraes MM, Santos M. Gonadotropin levels in Turner's syndrome: correlation with breast development and hormone replacement therapy. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2003;17(4):295-301.
23. Halac I, Zimmerman D. Coordinating care for children with Turner syndrome. Pediatric annals. 2004;33(3):189-96.
24. Kriksciuniene R, Zilaitiene B, Verkauskiene R. The current management of Turner Syndrome. Minerva endocrinologica. 2016;41(1):105-21.
25. Schonhoff P, Korner A, Kratzsch J, Pfaffle R, Kiess W. Long term clinical management of girls with Turner syndrome at a center of pediatric endocrinology. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2011;119(6):327-33.
26. Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. British medical bulletin. 2008;86:77-93.
27. Hagen CP, Main KM, Kjaergaard S, Juul A. FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. Human reproduction (Oxford, England). 2010;25(12):3134-41.
28. Negreiros LP, Bolina ER, Guimaraes MM. Pubertal development profile in patients with Turner syndrome. Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM. 2014;27(9-10):845-9.
29. Nathwani NC, Hindmarsh PC, Massarano AA, Brook CG. Gonadotrophin pulsatility in girls with the Turner syndrome: modulation by exogenous sex steroids. Clinical endocrinology. 1998;49(1):107-13.
30. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipila I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(7):3241-7.
31. Kenigsberg L, Balachandar S, Prasad K, Shah B. Exogenous pubertal induction by oral versus transdermal estrogen therapy. Journal of pediatric and adolescent gynecology. 2013;26(2):71-9.
32. Rosenfield RL, Perovic N, Devine N, Mauras N, Moshang T, Root AW, et al. Optimizing estrogen replacement treatment in Turner syndrome. Pediatrics. 1998;102(2 Pt 3):486-8.
33. Cleemann L, Hjerrild BE, Lauridsen AL, Heickendorff L, Christiansen JS, Mosekilde L, et al. Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. European journal of endocrinology. 2009;161(2):251-7.
34. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM. Turner's syndrome: a paediatric perspective. Hormone research. 2001;56 Suppl 1:38-43.
35. Massa G, Heinrichs C, Verlinde S, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, et al. Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003;88(9):4168-74.
36. Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc., Collaborative Study Group. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2000;85(7):2439-45.
37. Hogler W, Briody J, Moore B, Garnett S, Lu PW, Cowell CT. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(1):193-9.

38. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJ, et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(12):4607-12.
39. Conway GS, Davies M, Merry A. Treatment of Turner's syndrome. *Lancet* (London, England). 1996;348(9041):1590-1.
40. Hanton L, Axelrod L, Bakalov V, Bondy CA. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *Journal of women's health* (2002). 2003;12(10):971-7.
41. Cutler GB, Jr., Ross JL. Estrogen therapy in Turner's syndrome. *Acta paediatrica Japonica : Overseas edition*. 1992;34(2):195-202; discussion -5.
42. Ankarberg-Lindgren C, Kristrom B, Norjavaara E. Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study. *Hormone research in paediatrics*. 2014;81(4):239-44.
43. Guttmann H, Weiner Z, Nikolski E, Ish-Shalom S, Itskovitz-Eldor J, Aviram M, et al. Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clinical endocrinology*. 2001;54(2):159-64.
44. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(7):3061-9.
45. Divasta AD, Gordon CM. Hormone replacement therapy and the adolescent. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2010;22(5):363-8.
46. Snajderova M, Mardesic T, Lebl J, Gerzova H, Teslik L, Zapletalova J. The uterine length in women with Turner syndrome reflects the postmenarcheal daily estrogen dose. *Hormone research*. 2003;60(4):198-204.
47. Paterson WF, Hollman AS, Donaldson MD. Poor uterine development in Turner syndrome with oral oestrogen therapy. *Clinical endocrinology*. 2002;56(3):359-65.
48. Bakalov VK, Shawker T, Cenicerio I, Bondy CA. Uterine development in Turner syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(5):528-31, 31.e1.
49. Doerr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, Mehls O, Partsch CJ, Said E, et al. Uterine size in women with Turner syndrome after induction of puberty with estrogens and long-term growth hormone therapy: results of the German IGLU Follow-up Study 2001. *Human reproduction* (Oxford, England). 2005;20(5):1418-21.
50. Santos V, Marcal M, Amaral D, Pina R, Lopes L, Fonseca G. [Turner syndrome. From child to adult... A multidisciplinary approach]. *Acta medica portuguesa*. 2010;23(5):873-82.
51. Davenport ML. Moving toward an understanding of hormone replacement therapy in adolescent girls: looking through the lens of Turner syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1135:126-37.
52. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(5):1936-41.
53. Labarta JI, Moreno ML, Lopez-Siguero JP, Luzuriaga C, Rica I, Sanchez-del Pozo J, et al. Individualised vs fixed dose of oral 17beta-oestradiol for induction of puberty in girls with Turner syndrome: an open-randomised parallel trial. *European journal of endocrinology*. 2012;167(4):523-9.
54. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuille P, Kowal K, Chipman JJ, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *The New England journal of medicine*. 2011;364(13):1230-42.
55. Chernauek SD, Attie KM. Role of oestrogen therapy in the management of short stature in Turner syndrome. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) Supplement. 1999;88(433):130-2.
56. Vanderschueren-Lodeweyckx M, Massa G, Maes M, Craen M, van Vliet G, Heinrichs C, et al. Growth-promoting effect of growth hormone and low dose ethinyl estradiol in girls with Turner's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;70(1):122-6.

57. Bannink EM, Raat H, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(1):95-101.
58. Kanaka-Gantenbein C. Hormone replacement treatment in Turner syndrome. *Pediatric endocrinology reviews* : PER. 2006;3 Suppl 1:214-8.
59. Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clinical endocrinology*. 2001;55(2):227-31.
60. Conway GS. Oestrogen replacement in young women with Turner's syndrome. *Clinical endocrinology*. 2001;54(2):157-8.
61. Ruggiero RJ, Likis FE. Estrogen: physiology, pharmacology, and formulations for replacement therapy. *Journal of midwifery & women's health*. 2002;47(3):130-8.
62. Cakir ED, Saglam H, Eren E, Ozgur T, Tarim OF. Retrospective evaluation of pubertal development and linear growth of girls with Turner Syndrome treated with oral and transdermal estrogen. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* : JPEM. 2015;28(11-12):1219-26.
63. Irzyniec TJ, Jez W. The influence of hormonal replacement and growth hormone treatment on the lipids in Turner syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2014;30(3):250-3.
64. Gravholt CH, Christian Klausen I, Weeke J, Sandahl Christiansen J. Lp(a) and lipids in adult Turner's syndrome: impact of treatment with 17beta-estradiol and norethisterone. *Atherosclerosis*. 2000;150(1):201-8.
65. Ross JL, Feuillan P, Long LM, Kowal K, Kushner H, Cutler GB, Jr. Lipid abnormalities in Turner syndrome. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(2):242-5.
66. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840-5.
67. Mauras N, Shulman D, Hsiang HY, Balagopal P, Welch S. Metabolic effects of oral versus transdermal estrogen in growth hormone-treated girls with turner syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(11):4154-60.
68. Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang T, Jr., Root AW. Salutory effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(12):6424-30.
69. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, Norjavaara E. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(7):3039-44.
70. Wacław J, Irzyniec TJ. Hormonal replacement therapy in women with Turner's syndrome in Poland: Analysis of 176 cases. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2009;25(8):546-50.
71. Gussinye M, Terrades P, Yeste D, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Low areal bone mineral density values in adolescents and young adult turner syndrome patients increase after long-term transdermal estradiol therapy. *Hormone research*. 2000;54(3):131-5.
72. Illig R, DeCampo C, Lang-Muritano MR, Prader A, Torresani T, Werder EA, et al. A physiological mode of puberty induction in hypogonadal girls by low dose transdermal 17 beta-estradiol. *European journal of pediatrics*. 1990;150(2):86-91.
73. Kiess W, Conway G, Ritzen M, Rosenfield R, Bernasconi S, Juul A, et al. Induction of puberty in the hypogonadal girl--practices and attitudes of pediatric endocrinologists in Europe. *Hormone research*. 2002;57(1-2):66-71.
74. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *The New England journal of medicine*. 2012;366(5):443-53.

75. Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R, Perkins SM, Eugster EA. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(6):2009-14.
76. Taboada M, Santen R, Lima J, Hossain J, Singh R, Klein KO, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and transdermal 17beta estradiol in girls with Turner syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(11):3502-10.
77. Jospe N, Orlowski CC, Furlanetto RW. Comparison of transdermal and oral estrogen therapy in girls with Turner's syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 1995;8(2):111-6.
78. Schumacher M, Guennoun R, Ghoumari A, Massaad C, Robert F, El-Etr M, et al. Novel perspectives for progesterone in hormone replacement therapy, with special reference to the nervous system. *Endocrine reviews*. 2007;28(4):387-439.
79. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, et al. Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(3):1119-25.
80. Quigley CA, Wan X, Garg S, Kowal K, Cutler GB, Jr., Ross JL. Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(9):E1754-64.
81. Osorio J. Therapy: Turner syndrome--estrogen therapy in childhood normalizes pubertal onset. *Nature reviews Endocrinology*. 2014;10(7):379.
82. Bondy CA, Cenicerio I, Lange E, Bakalov VK. Declining estrogen use in young women with turner syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(12):1322-.
83. Bosze P, Toth A, Torok M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *The New England journal of medicine*. 2006;355(24):2599-600.
84. Giordano R, Forno D, Lanfranco F, Manieri C, Ghizzoni L, Ghigo E. Metabolic and cardiovascular outcomes in a group of adult patients with Turner's syndrome under hormonal replacement therapy. *European journal of endocrinology*. 2011;164(5):819-26.
85. Laliberte F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause (New York, NY)*. 2011;18(10):1052-9.
86. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7655):1227-31.
87. Lowe GD, Upton MN, Rumley A, McConnachie A, O'Reilly DS, Watt GC. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein--a cross-sectional population survey. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;86(2):550-6.
88. Battaglioli T, Martinelli I. Hormone therapy and thromboembolic disease. *Current opinion in hematology*. 2007;14(5):488-93.
89. Calcaterra V, Gamba G, Montani N, de Silvestri A, Terulla V, Lanati G, et al. Thrombophilic screening in Turner syndrome. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34(9):676-9.
90. Gravholt CH, Mortensen KH, Andersen NH, Ibsen L, Ingerslev J, Hjerrild BE. Coagulation and fibrinolytic disturbances are related to carotid intima thickness and arterial blood pressure in Turner syndrome. *Clinical endocrinology*. 2012;76(5):649-56.
91. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica*. 2002;87(10):1095-108.
92. Vrablik M, Fait T, Kovar J, Poledne R, Ceska R. Oral but not transdermal estrogen replacement therapy changes the composition of plasma lipoproteins. *Metabolism: clinical and experimental*. 2008;57(8):1088-92.

93. Alves ST, Gallichio CT, Guimaraes MM. Insulin resistance and body composition in Turner syndrome: Effect of sequential change in the route of estrogen administration. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2006;22(10):590-4.
94. Trenor CC, 3rd, Chung RJ, Michelson AD, Neufeld EJ, Gordon CM, Laufer MR, et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. *Pediatrics*. 2011;127(2):347-57.
95. Gault EJ, Donaldson MD. Oestrogen replacement in Turner syndrome: current prescribing practice in the UK. *Clinical endocrinology*. 2009;71(5):753-5.